Lane Medical Library

Ueber das Verhalten der Temperaturkurven bei Malaria tertiana

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Von

Fritz Grahner
aus Rudolstadt

Tag der Promotion: 14. Juli 1919

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

1919

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. His
Referent: Prof. Dr. His

Meiner lieben Mutter

Die Malariaforschung, die vor dem Kriege in Deutschland so gut wie darniederlag, hat durch den Weltkrieg, in dem die deutschen Heere in alle Gegenden Europas kamen, neuen Boden und allseitiges Interesse gewonnen. Eine Fülle von Untersuchungen, Anregungen und Behandlungsmethoden sind veröffentlicht worden, so daß eine neue große Literatur im Verlauf des Weltkrieges entstanden ist. Außerdem wurden an fast allen Fronten periodische Fieber beobachtet, unter denen besonders das sogenannte Fünftagefieber wichtig geworden ist, das zuerst von meinem Lehrer, Herrn Geheimen Med.-Rat His unter dem Namen „Wolhynisches Fieber" beschrieben wurde.

Von großer Bedeutung für die Abgrenzung der einzelnen Fieberarten ist das Verhalten der Temperaturkurve. Deshalb sind häufige und genaue Temperaturmessungen von Wichtigkeit unter Vermeidung von Arzeneimitteln, welche die Temperatur herabsetzen.

Während einer längeren Tätigkeit in einem Feldlazarett in Nordfrankreich hatte ich unter Leitung meines Chefarztes, des Herrn Prof. Dr. Frese Gelegenheit, eine größere Anzahl von Malariafällen und von Fünftagefieber zu beobachten, bei denen ganz regelmäßig ein- oder höchstens zweistündige Temperaturmessungen — auch während der Nacht — durchgeführt wurden. Auf diese Weise wurde eine Reihe interessanter Fieberkurven gewonnen, deren Analyse ich im folgenden zu geben versuchen will.

Im ganzen beobachteten wir 34 Malariakranke, von denen vor ihrer damaligen Erkrankung mit einer Ausnahme

keiner an Wechselfieber gelitten hatte. Diese 34 Fälle verteilen sich auf die Zeit von Anfang März bis Ende August, und zwar entfallen davon auf Monat März 6, auf April und Mai je 12, auf Juni 2 und auf Juli und August je eine Erkrankung. Von den Kranken des Frühjahrs bekamen fünf Kranke einmal, ein Kranker zweimal im Verlauf des Sommers ein Rezidiv. Eine gleichzahlreiche Frühjahrsinfektion hat Mannaberg festgestellt (= 87 %). Auffallend häufig war das Einsetzen der Fieberanfälle in der Zeit von 8 Uhr vormittags bis 4 Uhr nachmittags, wie es dersebe Autor bei 91 % seiner Fälle für die Zeit von 10 Uhr vormittags bis 3 Uhr nachmittags beobachtet hat. Möglicherweise ist diese Erscheinung auf die Infektion zu einer bestimmten Tageszeit, z. B. am Abend zurückzuführen. Genauere Beobachtungen waren mir nicht möglich, da die meisten Kranken sich nicht erinnern konnten, von einer Mücke gestochen zu sein. Ein Soldat ist im Schützengraben, wo es viele Mücken gegeben haben soll, Ende März gestochen worden. Die Stiche schwollen stark an. Das Frühjahr 1916 war sehr warm, so daß die Mücken frühzeitig aus ihren winterlichen Schlupfwinkeln, z. B. den Unterständen, hervorkamen. Ein Feldwebel wurde eines Abends Ende April stark zerstochen. Derselbe fühlte sich tags darauf sehr matt, hatte einmal Erbrechen, und am zweiten Tage bekam er bereits den ersten Fieberanfall. Sechs Kranke waren bis zum Herbst des vorausgegangenen Jahres in Rußland gewesen, so daß die Möglichkeit besteht, daß sie dort bereits die Malariainfektion erworben haben. Sie wußten allerdings nichts von früheren Fieberanfällen zu berichten. Von Deutschland hatte nachweislich kein Soldat die Malariainfektion mitgebracht.

Als Vorboten der beginnenden Erkrankung traten schon mehrere Tage vor dem ersten Anfall Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, Mattigkeit und Appetitlosigkeit auf,

die jedoch nur bei wenigen Patienten durch ihre Heftigkeit den Eindruck einer schweren Erkrankung hervorriefen. Als Erreger wurde bei allen beobachteten Wechselfieberfällen im Blut, das meist zwei Stunden vor Beginn des erwarteten Anfalles entnommen wurde, der Malariaparasit vom Tertianatypus nachgewiesen. In den meisten Fällen war Blässe und häufig eine leicht ikterische Färbung der Schleimhäute vorhanden. Die Körperhaut war trocken, manchmal spröde und grau gefärbt. An den Lippen trat sehr oft ein Herpes auf. Die Zunge war meistens trocken und oft belegt. Die Rachenorgane wiesen mehrfach Rötung auf. In einigen Fällen war eine trockene Bronchitis vorhanden. Der Pulsschlag war immer regelmäßig, zuweilen weich und klein, selten dauernd beschleunigt. Das Herz war nie vergrößert, von seinen Tönen der erste mehrfach von einem weichen, hauchenden Geräusch begleitet, der zweite an der Basis zuweilen gespalten. Bei vier Kranken bestand eine Pupillendifferenz, die Lichtreaktion war stets prompt. Die Patellarreflexe waren mehrfach gesteigert. Bei einem Patienten bestand große Druckempfindlichkeit der Nervi occipitales majores et supraorbitales. Ihre Schmerzhaftigkeit beherrschte das ganze Krankheitsbild; sie war links stärker als rechts und ließ zunächst an Trigeminusneuralgie oder Meningitis denken. Der Urin wies nur in drei Fällen Spuren von Eiweiß auf; von Zucker war er stets frei. Die Milz war immer mehr oder minder stark vergrößert und je nachdem wie lange die Krankheit schon bestand, als ein derber, bis faustgroßer Tumor zu fühlen.

Mit einem plötzlichen, mehr oder minder starken Schüttelfrost setzten alle Fieberattacken ein. Sie waren von heftigen Kopfschmerzen, Uebelkeit und zeitweiligem Erbrechen begleitet. Das Einsetzen des Frostanfalles findet nach Mannaberg eine oder mehrere Stunden nach Beginn des Fiebers statt. Auf die subjektiven Empfindun-

gen des Kranken legt er wenig Wert und erklärt nur die Temperaturmessungen zur Bestimmung des Anfalles für brauchbar. Bei allen von mir beobachteten Fällen begann dagegen die Temperaturerhöhung gleichzeitig mit dem Auftreten des ersten Frostgefühls. Die Kranken konnten fast auf die Minute den Anfang des Anfalles angeben, was durch sofortige wiederholte Messungen kontrolliert wurde. Ein Kollege, der selbst einmal Malaria hatte, bestätigte mir dies und sagte mir, daß er nie vor dem Schüttelfrost Fieber gehabt habe; im Gegenteil, daß das Fieber nach Beginn des Schüttelfrostes nicht sofort in die Höhe stieg. Er war der Ansicht, daß erst frühestens mit dem Frostgefühl der Fieberanstieg erfolgt. Diese Beobachtung beruht vielleicht darauf, daß — wie Eichhorst angibt — ein Unterschied zwischen der Temperatur der Haut, die anfänglich stark sinken soll, und der des Körperinnern besteht. Schilling äußert sich dahin, daß das Fieber bei Malaria tertiana ausnahmslos durch einen Schüttelfrost eingeleitet wird, der mit dem Beginn des Temperaturanstieges einsetzt.

Gradlinig steigt nun die Temperaturkurve an und erreicht — von der 37 Gradlinie an gerechnet — innerhalb ein bis zwei Stunden, selten später ihren ersten Gipfelpunkt. Dieser liegt meistens über 39 Grad und kommt nicht selten an 41 Grad heran. Auf der gewonnenen Höhe hält sich die Temperatur 2 bis 5 Stunden und weist während dieser Zeit oft Schwankungen auf, die als zwei oder drei Zacken auf der Kurve erscheinen. Besonders ausgeprägt kommt diese Höhengipfelung in Kurve 1 zum Ausdruck, während sie bei den anderen Kurven in mehr oder minder starker Andeutung zu sehen ist. Die zweite Gipfelzacke überragt häufig den ersten Gipfelpunkt und stellt somit die größte Höhe des Anstieges dar (s. Kurve 1, 2, 5). Die dritte Zacke liegt meist schon in dem Beginn des Temperaturabfalles. Die subjektiven Beschwerden während des Fieberanfalles bestehen in Hitzegefühl, Durst, Kopfschmerzen und Brennen in den Augen. Das Befinden

während des Fastigiums ist erträglicher als im Frostadium. Selten treten andere Beschwerden auf. Wir beobachteten z. B. eine, den ganzen Anfall begleitende, heftige Occipitalneuralgie. Der Temperaturrückgang erfolgt nach Ruge und Mannaberg ebenso schnell wie der Anstieg. Nach meiner Beobachtung dagegen währt er 4 bis 12 Stunden, d. h. er geht im allgemeinen ungefähr dreimal so langsam wie der Anstieg vor sich. Die Temperatur fällt dementsprechend weniger schroff ab als sie ansteigt und verlangsamt im Gegensatz zum gleichmäßig schnellen Anstieg während ihres Sinkens zeitweise das Tempo oder hält sich an einigen Punkten längere Zeit auf derselben Höhe, wodurch ein treppenförmiges Aussehen der Kurve entsteht. Oft bildet sich auch eine sogenannte Nachzacke aus, wie wir sie in jeder der angefügten Kurven wenigstens einmal, besonders schön ausgeprägt in der Kurve 2 und 6 sehen können. Bei dem ersten Fieberanfall der Kurve 2 nur durch eine kleine Erhöhung von 37,1° auf 37,5° angedeutet, erscheint sie beim nächsten Anfall recht auffallend durch das Aufwärtsschnellen der Temperatur von 38,1° auf 39,6° innerhalb einer Stunde; bei der dritten Fieberattacke tritt sie nicht wieder auf. In Kurve 6 liegt der umgekehrte Fall vor, indem die Nachzacke bei der dritten Fieberattacke kleiner als bei der zweiten ist. Diese Erscheinung der Nachzackenbildung ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Parasiten einer Generation nicht alle gleichzeitig sporulieren, sondern ein Teil später ausschwärmt als das Gros und dadurch einen neuen Temperaturanstieg bedingt. Mit dem Temperaturabfall ist stets ein mächtiger profuser Schweißausbruch verbunden, der so stark sein kann, daß der Kranke wie aus dem Wasser gezogen ist.

Die Basisbreite der typischen Anfälle beträgt bei meinen Fällen 8 bis 20 Stunden. Laveran teilt die Anfälle

in kurze von 4 bis 8 Stunden, mittlere von 8 bis 12 Stunden und lange Anfälle mit mehr als 12 Stunden. Lorain bestimmt nach Mitteilung von Mannaberg das Verhältnis von Frost, Hitze und Schweiß zueinander mit den Zahlen 3 : 2 : 7. Ich würde dieses Verhältnis auf Grund meiner Fälle mit 2 : 3 : 7 angeben, wozu ich allerdings sagen muß, daß die mittlere Verhältniszahl am häufigsten Schwankungen unterliegt. Eine regelmäßig zunehmende Vergrößerung der Basisbreite gegenüber der des vorhergehenden Fieberanfalles, wie von einigen Autoren angenommen wird, konnte ich nicht feststellen. Eine gleichmäßige Zunahme der Temperaturhöhe und Verbreiterung der Basis bei aufeinanderfolgenden Anfällen hat Jansco bei künstlich hervorgerufenen Malariainfektionen während des Prodromalstadiums beobachtet. Die absolute Höhe der Temperatur betrug stets mehr als 39 ° und überschritt nicht selten 40 °; die höchste von mir beobachtete Temperatur war 41,7 °. Eine Zunahme der Temperaturhöhe im Verlauf der Fieberanfälle, wie sie Jansco bei den latenten Temperaturerhöhungen im Prodromalstadium gesehen hat, ist in Kurve 3 erkennbar. Aus Kurve 6 dagegen ist ein gleichmäßiges Sinken der Gipfeltemperatur bei den einzelnen Anfällen ersichtlich. In den meisten Fällen erreicht die Temperatur während der einzelnen Anfälle annähernd dieselbe Höhe (siehe Kurve 1 und 5).

In der fieberfreien Zwischenzeit liegt die Temperatur zwischen 36 und 37 Grad und ist nicht selten subnormal. Sie unterschreitet die 36 Gradlinie morgens häufig auf mehrere Stunden und weist bei einzelnen Kranken längere Zeit derartig niedrige Werte auf. Guéguen hat einmal eine subnormale Temperatur von 33,4 Grad beobachtet; die niedrigste, von mir beobachtete Temperatur betrug 35,1 °. Bei stündlich gemessener Temperatur zeigt die Kurve des Intervalls stets leichte Schwankungen nach oben und nach

unten. Zuweilen gehen diese Temperaturerhebungen über 37 Grad hinaus, um bald wieder zu fallen. In Kurve 4 z. B. steigt die Temperatur einmal auf 37,2 Grad, ein andermal auf 37,3 Grad. Besonders häufig sind diese Temperaturerhöhungen im Intervall bei schweren Fällen von Wechselfieber. Sie beruhen vielleicht wie die Nachzacken auf einem verspäteten Ausschwärmen vereinzelter Malariaplasmodien (s. Kurve 7).

Die Fieberanfälle der Tertiana simplex setzen meist um dieselben Tagesstunden, d. h. in regelmäßigen Abständen von 48 Stunden ein. Die beiden ersten Anfälle in Kurve 1 beginnen z. B. ungefähr um 4 Uhr morgens und erreichen ihren ersten Gipfelpunkt um 6 Uhr morgens, um nach einem 3—4stündigen Fastigium wieder langsam abzufallen. Die Temperaturkurve 4 stellt eine Tertiana duplicata dar, deren Fieberattacken ebenfalls fast auf dieselbe Stunde einsetzen und in der Weise verlaufen, daß ein schwächerer und ein stärkerer Anfall sich in kaum mehr als 24 Stunden abspielen und die nächsten 24 Stunden fieberfrei sind, so daß man von Zwillingsanfällen sprechen kann. Der schwächere Anfall geht kaum über 39 Grad hinaus und weist kein größeres Fastigium auf, während die nachfolgende große Temperaturzacke vollkommen dem Bild eines typischen Wechselfieberanfalles entspricht. Die dritte und vierte Temperaturzacke bleiben erheblich unter der Höhe der ersten Fiebergipfel. In anderen Fällen setzen die Fieberattacken in Abständen von 46 (Kurve 2) oder 45 Stunden (Kurve 3) ein. Diese anteponierende Form der Fieberanfälle ist nicht selten, während die postponierende Form von mir nur dreimal beobachtet wurde. In einem Fall waren die Anfälle einmal postponierend und danach anteponierend. Verschiedene Autoren vertreten die Ansicht, daß das Postponieren zu den Unregelmäßigkeiten der schweren Malaria tertiana gehört. Mannaberg und andere

Malariaforscher haben diese Form nach Darreichung von Chinin beobachtet. Bei meinen Malariafällen konnte ich keine Beobachtung dieser Art machen.

Die Anzahl der Stunden, in denen sich sowohl die Sporulation als auch die Plasmodienentwicklung vollzieht, stellt eine Entwicklungsphase des Malariaparasiten dar. Dieser Zeitraum ist bei den einzelnen Generationen, wie wir gesehen haben, verschieden groß. Die Ursache hierfür scheint nicht nur auf einer kleineren oder größeren Sporulationszeit, wie verschiedene Kurven sie aufweisen, zu beruhen, sondern auch auf einer verlängerten oder verkürzten Entwicklungsdauer der betreffenden Generation begründet zu sein. Kurve 5 gibt die Temperaturmessungen von zwei Generationen wieder, von denen die erste eine Phasenzeit von 46, die zweite eine solche von 48 Stunden hat. Alle vier aufgezeichneten Fieberanfälle dauern 9 Stunden, erreichen fast dieselbe Höhe und haben annähernd den gleichen Verlauf. Es dauert danach das fieberfreie Stadium der ersten Generation 39 Stunden, das der anderen 37 Stunden. Dieser Unterschied in der Entwicklungsdauer ist, wie dieses Beispiel zeigt, von wesentlichem Einfluß auf die ante- und postponierende Form. — Anderseits ist aber auch die Ausschwärmungszeit so verschieden lang, daß sie ebenfalls zur Erklärung dieser Erscheinung herangezogen werden kann. Kurve 7 gibt das Bild einer unregelmäßigeren, schweren Form von Wechselfieber wieder, bei dem zwei Generationen vorhanden sind. Die Phasenzeit der ersten anteponierenden Form beträgt 46 Stunden, die der zweiten ungefähr 55 Stunden. Trotz unscharfer Abgrenzung der Anfallszeiten ist ferner zu erkennen, daß die Sporulationszeiten der anteponierenden Fieberanfälle größer sind als die der postponierenden. Die Phasenzeiten dieser beiden Generationen stehen also im umgekehrten Verhältnis zur Länge der Ausschwärmungszeiten. Dies eigenartige Ver-

halten läßt sich in verschiedener Weise erklären. Einmal könnte es sich um leichte Rassenunterschiede des Tertianaparasiten handeln, die sich biologisch unter anderem in einem verschieden schnellen Verlauf des Entwicklungszyklus ausdrücken, ähnlich wie wir solche Differenzen von Bakterienkulturen kennen; es könnte sich aber auch um Einwirkungen des individuellen Wirtskörpers auf die Plasmodien handeln. Gegen die letztere Annahme spricht aber der Umstand, daß sich bei Tertiana duplicata die beiden Parasitengenerationen, die doch dieselben Lebensbedingungen vorfinden, keineswegs immer gleichartig verhalten, sondern daß im Gegenteil wie im oben beschriebenen Fall erhebliche Verschiedenheiten in der Entwicklungsdauer vorkommen.

Nach Ruge behalten alle durch Tertianaparasiten hervorgerufenen Fieber nicht lange ihren Typus bei, werden unregelmäßig und nehmen klinisch schwere Formen an. Einen Fall dieser Art gibt die Krankengeschichte der Kurve 7 wieder:

15. IV. 16. Vorgeschichte: Patient war immer gesund. Vor 14 Tagen bekam er Kopf-, Brust-, Rücken- und zeitweise Knieschmerzen. Am 6. April ging er ins Revier und verblieb daselbst bis jetzt. Der Kranke gibt an, daß er abwechselnd einen Tag sich ganz wohlgefühlt hat, den anderen krank. Er bekam zuerst einen Frostanfall, dann Hitze und schließlich etwas Schweiß. Heute Vormittag hatte er den letzten Anfall dieser Art.

15. IV. 16. Befund: Mittelgroßer Mann in ziemlich gutem Ernährungszustand. Am linken Unterschenkel eine 10 cm lange Narbe, die von einer Verwundung herrührt. Hautfarbe etwas blaß, mit einem Stich ins Gelbliche. Die Skleren sind leicht ikterisch verfärbt. Am linken Naseneingang ein eingetrockneter Herpes. Puls:

langsam, regelmäßig, kräftig. Zunge: feucht, belegt, Foetor ex ore. Rachenbefund: o. B. Lungenbefund: o. B. Herzbefund: normal. Bauch: weich, nicht aufgetrieben. Milz: deutlich fühlbar, Milzdämpfung entsprechend vergrößert. Leberdämpfung überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie um zwei Querfingerbreite; Leber nicht fühlbar. Urin: o. E. u. Z.

17. IV. Im frischen Blutpräparat, das heute morgen um 10 Uhr während des Fieberabfalles angefertigt wurde, finden sich mehrere Malariaplasmodien vom Tertianatypus.

21. IV.: Die Anfälle treten unregelmäßig auf. Am 17. IV. ist der höchste Anstieg zwischen 6 und 7 Uhr vormittags. Am 18. IV. erfolgt kein Anfall. Der Fieberanfall am 19. IV. hat seinen Gipfelpunkt zwischen 4 und 5 Uhr vormittags. Am 20. IV. setzt bereits wieder eine Fieberattacke ein, deren Höhepunkt zwischen 5 und 6 Uhr vormittags ist; am Nachmittag um 4 Uhr ein erneuter kleiner Anstieg bis 37,7 Grad. Nachdem die Temperatur zwischen 6 und 7 Uhr mittags auf 37 Grad abgefallen war, steigt sie um 10 Uhr abends ganz plötzlich auf 41,7 Grad. Zwischen 11 und 12 Uhr stürzt sie rapid ab bis auf 37 Grad ohne Schweißausbruch. Nach 1 Uhr (a. m. 21. IV.) erneuter Anstieg, der seine Fieberspitze mit 40,9 Grad um 4 Uhr vormittags erreicht. Während der erste dieser beiden Anfälle ohne besondere subjektive Beschwerden erfolgt ist, war die zweite Fieberattacke von starkem Frostgefühl begleitet.

Patient fühlt sich sehr matt. Es besteht ein ganz leichter Ikterus. Ueber beiden Unterlappen der Lunge sind einzelne trockene bronchitische Geräusche hörbar. Die Milz ist stark vergrößert.

24. IV. Vorgestern hat Patient die erste Chinindosis von 1,5 Gramm erhalten. Trotzdem am nächsten Morgen ein erneuter Temperaturanstieg bis auf 40,5 Grad. Gestern Abend die zweite Dosis. Seitdem ist kein Anfall wieder

erfolgt. Die Bronchitis ist nicht mehr vorhanden, die Milz kaum noch fühlbar.

27. IV. Die Temperatur ist bis auf einen kleinen Anstieg am 25. IV. (37,8 Grad) normal geblieben.

Die ikterische Verfärbung der Haut ist zurückgegangen; die Milz nicht mehr fühlbar.

28. IV. Heute morgen hat der Patient einen neuen Fieberanfall (39,0 Grad) bekommen, der mit Frost eingesetzt hat. Die Milzspitze ist eben fühlbar.

1. V. 16. Patient hat vorgestern trotz Chinin wieder einen Anstieg auf 39,1 Grad gehabt. Seit gestern Nachmittag 1 Uhr besteht kontinuierliches Fieber zwischen 39 und 40 Grad, obwohl gestern Abend zwischen 10 und 12 Uhr 1,5 Gramm Chinin verabreicht worden ist. In dem heute morgen hergestellten Blutpräparat sind keine Malariaparasiten gefunden worden.

Die Zunge ist feucht und rein. Lunge und Herz ohne Besonderheiten. Die Milz ist nicht fühlbar, die Dämpfung bleibt bis eine Querfingerbreite hinter dem Rippenbogen. Seit gestern bestehen Ohrenschmerzen.

2. V. Nach Entfernung eines Cerumpfropfens rechter äußerer Gehörgang im hinteren Drittel geschwollen. Das Trommelfell ist — soweit sichtbar — gerötet. Milz nicht deutlich fühlbar.

3. 5. Patient hat gestern wieder einen typischen Anfall bis zu 40 Grad bekommen. Ikterische Verfärbung der Skleren stark. Im frischen Blutpräparat, das 10,30 Uhr angefertigt worden ist, wurden mehrere Plasmodien gefunden, bei denen z. T. auffällt, daß das Pigment seitenständig und sehr ausgeprägt ist. Heute ist die Milzspitze wieder fühlbar.

5. V. Trotz hoher Chinindosis gestern wieder ein hoher Temperaturanstieg, der 12 Stunden lang angehalten hat. Heute morgen Temperatur niedrig, Wohlbefinden.

Milz heute nicht fühlbar; ihre Dämpfung reicht bis zum Rippenbogen.

6. V. Gestern Nachmittag ist die Temperatur auf 38,3, heute morgen auf 37,8 Grad angestigen. Milz nicht fühlbar.

8. V. Unter großen Chinindosen ist kein Fieber wieder aufgetreten. Patient ist noch sehr blaß, fühlt sich aber wohl. Milz nicht fühlbar.

10. V. Patient hat diese Nacht ohne Frost wieder einen Fieberanfall bis 38,8 Grad bekommen; dabei Kopfschmerzen. Milz nicht fühlbar. Dämpfung reicht bis nahe an den Rippenbogen.

17. V. Gestern ist ein neuer Anfall aufgetreten, der als höchste Temperatur 38,1 Grad hatte. Patient stand dauernd unter Chinin. Milz nicht fühlbar.

21. V. Es ist kein Anfall wieder erfolgt. Wohlbefinden. Die Chinindosis beträgt 5×0,3 Gramm Chinin. hydrochlor., in dreistündlichem Abstand verabreicht. Milz nicht fühlbar.

24. V. Patient hat am 22 .V. nachmittags nochmals eine Temperaturerhöhung bis zu 37,5 Grad gehabt, die von Kopfschmerzen begleitet war. Heute völliges Wohlbefinden.

25. V. Am 23. und 24. V. kein Chinin verabreicht. Es ist kein Anfall wieder aufgetreten.

28. V. Patient ist fieberfrei geblieben; er steht etwas auf.

19. VI. Dauernd fieberfrei gewesen, wird Patient mit einer Anweisung für weiteres Einnehmen von Chinin dienstfähig zur Truppe entlassen.

Die ersten Fieberanfälle dieses Kranken zeigen in Kurve 7 einen regelmäßigen Fiebertypus. Mit der häufigen Wiederkehr der Anfälle geht derselbe jedoch verloren. Dadurch daß die zusammengehörenden Anfälle einen ante- bzw. postponierenden Typus aufweisen, kommt ein eigenartiges Fieberkurvenbild zustande. Die erste Malaria-

generation anteponiert mit zwei Stunden, die zweite postponiert mit ungefähr 6 bis 7 Stunden. Hieraus ergibt sich eine Differenz von 9 Stunden und die Folge ist, daß bei jedem dritten Anstieg die Fieberattacken dicht aneinander zu liegen kommen. Die Anfälle 5 und 6 bilden zwei Temperaturzacken, die noch deutlich als zwei Anfälle durch eine Senkung bis 37,4 Grad erkennbar sind. Ehe der absteigende Schenkel des ersten Anfalles die 37. Gradlinie erreicht hat, setzt schon der zweite Anfall ein, überhöht den ersten Fiebergipfel, verweilt 6 Stunden auf dem Fastigium und fällt dann innerhalb 10 Stunden zur Norm ab. Die Basis dieses ganzen Fieberanfalles beträgt 30 Stunden. Nach Darreichung von Chinin bilden sich die krankhaften Erscheinungen zurück, treten aber nach vier Tagen wieder auf, nachdem in der Dosierung zurückgegangen war. Bei dem Rückfall ist noch einmal eine Doppelzacke von 40 Stundendauer aufgetreten. Das Zusammenfallen zweier Anfälle ist hier nur durch eine gleichmäßig fortlaufende Temperaturmessung zu erkennen gewesen. Bei diesen schnell aufeinanderfolgenden Attacken sind die Fastigien nur durch eine geringe Senkung der Kurve geschieden. Diese schwere Form von Malaria tertiana bezeichnet Mannaberg als Malaria tertiana benigna subintrans. Beachtung verdient ferner eine vom Typus eines Wechselfieberanfalles abweichende Besonderheit, wie sie in dem abortiven Anfall vor Anfall 4 der Kurve 7 zu sehen ist. Binnen einer Stunde ist die Temperatur auf 41,7 Grad ohne irgendwelche Beschwerden emporgeschnellt, um nach kaum einstündigem Verweilen auf dieser Höhe innerhalb der nächsten Stunde wieder zur Norm abzufallen, ohne daß Schweißausbruch damit verbunden gewesen ist. Nach einer fieberfreien Stunde setzt der erwartete Anfall ein, der von starkem Frostgefühl begleitet ist und den gleichen Verlauf wie die übrigen Anfälle hat. Bei meinen andern

Fällen kam ein so jäher kurzdauernder Fieberanstieg nur noch einmal vor. Beobachtungen ähnlicher Art habe ich in der Literatur nicht gefunden.

Sind mehr als zwei Parasitengenerationen vorhanden, folgen sich die Anfälle also nicht wegen ihrer Länge, sondern wegen der Multiplizität auf dem Fuße, was allerdings selten der Fall ist, so kann sich eine Febris continua entwickeln, die dann Aehnlichkeit mit der Malaria tropica aufweist. Die Eigenheiten dieser Fälle bestehen in folgendem: Die Temperatur steigt rasch an, häufig ohne Frost; unter geringen Schwankungen bleibt dieselbe mehrere Stunden hindurch auf der Höhe, um etwa in der Mitte des Anfalles um ein Beträchtliches, jedoch meist nicht zur Norm abzufallen (Pseudokrise); bald darauf, zuweilen unter Frösteln, erfolgt ein neuerlicher Anstieg, oft höher als der erste, der dann endgültig jäh abfällt. — Die Beschreibung entspricht annäherd dem Bilde der Anfälle 9 und 10 in Kurve 7.

Neben diesen hartnäckigen Wechselfieberfällen, von denen zwei Fälle zur Beobachtung kamen, traten auch leichtere Formen auf, von denen eine Erkrankung sich von selbst zurückbildete. Kurve 6 gibt den Verlauf eines Wechselfiebers wieder, bei dem ohne medikamentöse Beeinflussung die Rückbildung deutlich zu verfolgen ist, und dessen Krankengeschichte ich hier folgen lasse.

Vorgeschichte: Am 24. März 1916 bekam Patient einen Anfall von Frost und Hitze. Er führte dies auf Erkältung zurück, meldete sich nicht krank und verblieb in der Stellung. Er bekam jeden zweiten Tag einen Frostanfall, verlor den Appetit, fühlte sich immer matter und begab sich erst am 1. April ins Revier. Dort wiederholten sich die Anfälle, begannen mit Schüttelfrost, gingen in Hitze über und endeten mit Schweißaustritt. In der Nacht

vom 5. zum 6. IV. hatte Patient den letzten Anfall vor seiner Aufnahme ins Lazarett.

7. IV. Befund: Kräftig gebauter Mann, in gutem Ernährungszustand. Haut- und Schleimhautfarbe normal. Die Konjunktiven leicht ikterisch verfärbt. Am Kinn einige eingetrocknete Herpesbläschen. Gesicht gerötet. Lungenbefund: normal. Herz: Grenze normal, über allen Ostien neben dem ersten Ton, namentlich an der Basis ein weiches systolisches Geräusch. Zweite Töne nicht akzentuiert. Milz: groß, ziemlich derb, dreiquerfingerbreit unterhalb des Rippenbogens. Milzdämpfung entsprechend vergrößert. Urin: o. E. u. Z.

9. IV. Durch einstündige Messungen wurde in der Nacht vom 7. zum 8. IV. der erste Fieberanfall aufgezeichnet, der eine Höhe von 39,8 Grad erreichte. Er begann um 1 Uhr, und um 9 Uhr war die Temperatur wieder zur Norm abgesunken. In dem am 8. IV. mittags angefertigten Blutpräparat wurden keine Parasiten nachgewiesen.

11. IV. Patient hat Temperaturerhöhungen gehabt; am 9. früh um 5 Uhr schnellte die Temperatur plötzlich in die Höhe, hielt sich kurze Zeit auf dem Fastigium und sank langsam unter Bildung einer Nachzacke wieder ab. Der Anfall am 10. stieg langsam an, zeigte kaum ein Fastigium und fiel in ebenso langer Zeit wieder ab. In dem am 10. 6 Uhr nachmittags angefertigten frischen Blutpräparat wurden mehrere Parasiten vom Tertianatypus nachgewiesen.

12. IV. Patient hat kein Frostgefühl wieder gehabt; vormittags nur über Kopfschmerzen geklagt, als höchste Temperatur wurde vormittags 7 Uhr 37,3 Grad erreicht.

13. IV. Heute morgen kein Frost, nur etwas Kopf-

schmerzen. Milz ist nicht mehr deutlich fühlbar. Milzdämpfung überragt 1 cm den Rippenbogen.

14. IV. Ohne die Einwirkung irgendwelcher Arzeneien sind die Anfälle in den letzten Tagen fortgeblieben, beziehungsweise nur angedeutet gewesen. Heute Vormittag ist Nasenbluten aufgetreten. Patient bekommt heute Abend zum erstenmal 1,5 Gramm Chinin.

15. IV. Patient hat gestern Nachmittag einen leichten Temperaturanstieg auf 37,9 Grad bekommen, der sich 12 Uhr nachts noch einmal wiederholt hat. Heute morgen kein Frost, Temperatur ist niedrig geblieben. Patient klagt über starke Schmerzen in der Milzgegend.

17. IV. Temperatur ist normal geblieben. Kopfschmerzen sind verschwunden. Schmerzen in der Milzgegend bestehen noch.

22. IV. Temperatur ist dauernd normal geblieben. Patient hat noch Schmerzen in der Milzgegend. Milzdämpfung nicht mehr vergrößert.

15. V. Patient hat noch einmal eine leichte Abendtemperaturerhöhung gehabt. Sonst immer Wohlbefinden. Dienstfähig zur Truppe entlassen mit der Weisung, jeden Sonnabend und Sonntag zweimal 1½ Tabletten Chinin zu nehmen.

In diesem Fall handelt es sich um eine leichte Form von Malaria tertiana, die möglicherweise mit ihren nächtlichen Anfällen ohne fortlaufende Temperaturmessung unbeobachtet bleiben konnte. Nach dem Fieberverlauf ergab sich das Vorliegen einer Malaria tertiana duplicata, während nach Angabe des Patienten nur jeden zweiten Tag ein Anfall stattfinden sollte. Während der Anstieg 3 und 4 der Kurve 6 hinter den vorhergehenden um 0,5 Grad zurückbleibt, liegen die nächstfolgenden Fieberanfälle um 2 Grad tiefer. Bei den letzten 3 Anfällen sind an- und ab-

steigender Schenkel der Kurve fast von derselben Länge. Wie die Gipfelhöhe, so nimmt auch die Basis gleichmäßig ab, und die letzten Anstiege ähneln einem durch Chinin beeinflußten, subfebrilen Anfall. Verbindet man die Gipfel der fünf Fieberanfälle, so erhält man eine fast gleichmäßig absteigende Linie, bei der das Gefälle nach unten zunimmt.

Das gleiche, nur umgekehrte Kurvenbild von Temperaturerhöhungen aufeinanderfolgender Anfälle hat Jansco bei seinen künstlich hervorgerufenen Malariainfektionen gesehen. Nach seinen Beobachtungen ist das Prodromalstadium neben den Allgemeinsymptomen durch kleine Temperatursteigerungen charakterisiert, die sukzessive größer werden, bis es schließlich zu einem typischen Anfall kommt.

Für die Rückbildung des Malariafiebers ohne Medikation liegt die Vermutung nahe, daß der erste Anfall von Wechselfieber bei diesem Kranken eine spezifisch-phagozytäre Tätigkeit der Leukozyten oder eine Bildung von Schutzstoffen ausgelöst hat, die sich allmählich verstärkt und so zum völligen Rückgang des Fiebers geführt hat. Oder es ist diese Spontanheilung dem Sterilbleiben zahlreicher erwachsener Parasiten infolge beschränkter Lebensfähigkeit zuzuschreiben. Nach Ruge wiederholen sich die Anfälle ohne ärztlichen Eingriff eine gewisse Zeit, bis sie endlich von selbst aufhören; sie rufen dann allerdings meistens Malariakachexie hervor. Mannaberg führt zwei Beispiele von Spontanheilung an. Der erste Fall hatte seit 14 Tagen täglich Fieber, wies alle Malariasymptome auf und blieb eines Tages fieberfrei. Derselbe hatte bei seinem vorletzten Anfall 37,5 Grad ohne nachfolgenden Schweißausbruch, tags darauf bei seinem letzten Anfall 38 Grad Fieber und blieb danach dauernd fieberfrei. Bei der zweiten Spontanheilung hatten die letzten Anfälle eine Höhe von 40,3 und 40,2 Grad, setzten dann plötzlich aus und kehrten nicht wieder.

Die Einwirkung des Chinins macht sich in verschiedener Weise in der Temperaturkurve bemerkbar. Die Medikation erfolgte bei meinen Fällen meist in Form von Chinintabletten mit einem Gehalt von 0,3 g Chinin, das in drei Dosen, zu 2×0,6 g und einmal 0,3 g innerlich gegeben wurde. Wenn das Chinin 6 bis 2 Stunden vor Beginn des erwartetenAnfallse eingenommen wurde, so konnte das Auftreten dieses Anfalles zwar nicht verhindert, durch die Wärmebildung herabsetzende Wirkung des Arzneimittels jedoch derart beeinflußt werden, daß er sich nicht zur vollen Höhe entwickelte (Kurve 3). Der nächste Anfall blieb aus oder trat nur schwach auf. Stärkste Chininkonzentration im Blute und Empfindlichkeit der jungen, frei im Blut ausgestreuten Sporen unterstützen sich hier in ihrer Wirkung. Bei Verabfolgung des Arzneimittels während des Fieberanstieges (Kurve 2) wurde Höhe und Breite des Fastigiums nicht beeinflußt; der Temperaturrückgang jedoch wurde durch einen jähen Sturz gekennzeichnet, so daß an- und absteigender Schenkel in der Kurve im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verhalten fast den gleichen Verlauf hat. Der nächtfolgende Fieberanfall blieb meist subfebril und war durch eine Zackenbildung ausgezeichnet. Wurde Chinin bei einer Tertiana duplicata während des Schweißstadiums gegeben, so zeigte es, wie aus Kurve 7 hervorgeht, weder auf diesen noch auf den gleich anschließenden Anfall der anderen Parasitengeneration einen wesentlichen Einfluß. Die nächste Temperatursteigerung, bei der die Sporulation beider Generationen ungefähr zur gleichen Zeit erfolgen mußte, setzte später ein und wurde durch eine gleichmäßig an- und absteigende subfebrile Zackenbildung angedeutet, die auf der Temperaturkurve 7 nicht verzeichnet ist. Eine besonders hervortretende Einwirkung des Chinins auf das Postponieren habe ich nicht gesehen. Mannaberg gibt an, die Beobachtung mehrfach gemacht zu

haben. Bei manchen schweren Fällen von Malaria tertiana ist die Chininwirkung vielfach ohne nachhaltigen Erfolg, manchmal gänzlich erfolglos. Diese Chininfestigkeit ist noch nicht völlig geklärt und beruht vielleicht darauf, daß sich die Malariaparasiten im Knochenmark oder Milz festgesetzt und Dauerformen gebildet haben, die für die Chininbehandlung schwer zugänglich sind. Nach Müller ist die Malariabehandlung dann erst nach Mobilmachung der Plasmodien durch Höhensonne, Glühlichtbäder oder andere Strahlenwirkung erfolgreich zu gestalten.

Robert Koch hat die Ansicht vertreten, daß das Chinin die reifen Sporulationsformen an ihrer Teilung hindert, aber nicht die jungen Sporen tötet. Nach Golgi sind die jungen Parasiten zu der Zeit, wo sie noch frei im Blute schwimmen und noch nicht an die Blutkörperchen verankert sind, am empfindlichsten gegen Chinin. Letzteres würde meinen Beobachtungen an den verschiedenen Temperaturkurven entsprechen und mit der empirischen Regel übereinstimmen, das Arzneimittel einige Stunden vor dem Paroxysmus zu verabreichen. Bei der Malaria tertiana duplicata ist die Darreichung 6 bis 8 Stunden vor Beginn des Fiebers der zweiten Generation zu wiederholen, um einen sicheren Erfolg zu erzielen.

Ein Versuch mit Neosalvarsan bei einer schweren Form von Malaria (ähnlich der Kurve 7), bei der Chinin nicht wirkte, führte mit mehreren intravenösen Injektionen (0,3 g; $2 \times 0{,}45$ g; und $2 \times 0{,}6$ g) zur Heilung, so daß dieser Patient nach 10 fieberfreien Tagen zur Entlassung kommen konnte. Das Neosalvarsan wurde reaktionslos vertragen und kam daraufhin bei noch weiteren 6 leichten Fällen zur Anwendung. Es wurde kurz vor oder bei Beginn des Fiebers gegeben und bewirkte, daß bis auf die Wiederkehr eines Anfalles bei einem Kranken weitere Anfälle, auch in der Andeutung einer subfebrilen Temperaturerhöhung nicht

eintraten (in allen Fällen lag eine Malaria tertiana vor). Eine unmittelbare Beeinflussung des ersten Anstieges gleich nach der Neosalvarsaninjektion zeigte sich nur einmal durch Verkürzung der ganzen Basisbreite auf 7 Stunden.

Die charakteristische Temperaturkurve der Malaria tertiana ermöglicht bei sonst noch nicht ausgeprägten Symptomen häufig allein schon die Diagnose und Differenzialdiagnose gegenüber anderen periodischen Fiebern. Für uns kam in dieser Beziehung namentlich das Fünftagefieber in Betracht. Wie Frese in seiner diesbezüglichen Arbeit nachgewiesen hat, zeigt auch die Kurve der einzelnen Fünftagefieberanfälle einen ganz charakteristischen Verlauf, der allerdings nur bei häufiger Temperaturmessung deutlich zutage tritt. Die Temperatur steigt nämlich, im Gegensatz zur Malaria, nur langsam an, so daß erst nach 8—14 Stunden der höchste Gipfel erreicht wird, dessen absolute Höhe in meinen Fällen selten mehr als 39 Grad betrug, also niemals so extreme Werte wie beim Tertianafieber erreichte. Es folgt dann ein langdauerndes Fastigium von 8—20 Stunden, das mehrere kleine Hebungen und Senkungen erkennen läßt, die sich auf der Kurve als Zacken darstellen und analoge Bildungen sind, wie die oben beschriebenen Zacken der Malariakurve. Der Fieberabfall erfolgt beim Fünftagefieber ungefähr in demselben Tempo wie der Anstieg, also auch hierin sich von der Malariakurve unterscheidend. Frost und Schweiß sind entsprechend dem langsamen Temperaturgang viel weniger ausgeprägt als beim Malariaanfall. Die Basis des Fünftagefieberanfalles ist dementsprechend viel breiter als beim Tertianafieber und betrug in meinen Fällen 28 bis 34 Stunden.

Aus diesem charakteristischen Verhalten der Kurve läßt sich das Fünftagefieber in manchen Fällen schon nach

der Beobachtung des ersten Anfalles diagnostizieren und das Vorliegen anderer Erkrankungen wie z. B. Malaria und Grippe ausschließen.

Zum Schluß möchte ich auf Grund der hier niedergelegten Erfahrungen noch einmal auf die Wichtigkeit häufiger, auch während der Nachtstunden vorgenommener Temperaturmessungen hinweisen.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. His für die Uebernahme des Referats ehrerbietigst zu danken. Mein besonderer Dank gilt meinem früheren hochverehrten Chefarzt, Herrn Prof. Dr. Frese (Halle) für die Anregung zu dieser Arbeit, für die mir zuteil gewordene Ausbildung in der Inneren Medizin und für die mir zu jeder Zeit und in jeder Lage bewiesee Anteilnahme.

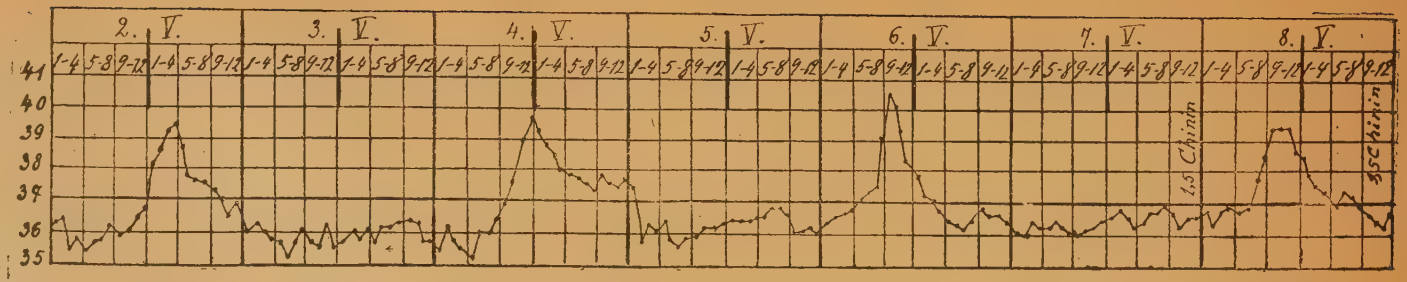
Literatur.

1. **Celli**, Die Malaria nach den neuesten Forschungen.
2. **Eichhorst**, Malariakrankheiten. Real-Encyclopaedie der gesamten Heilkunde.
3. **Frese**, Ueber im Westen beobachtetes sogenanntes Fünftagefieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1916 Nr. 41.
4. **Golgi**, Ueber die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten.
5. **His**, Ueber eine neue periodische Fiebererkrankung (Febris Wolhynica). Berl. med. W. 1916 Nr. 27.
6. **Janczó**, Der Einfluß der Temperatur auf die geschlechtliche Generationsentwicklung der Malariaparasiten. Ztbl. f. Bakt. 1905, XXXVIII.
7. **Mannaberg**, Die Malariakrankheiten. Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie.
8. —, Zwei Vorträge über die bisherigen Kenntnisse von der Malaria. W. m. Wchsch. 1917 Nr. 29 u. 30.
9. **Müller**, Ueber die Behandlung des Wechselfiebers. M. med. W. 1918 Nr. 5.
10. **Plehn**, Zur Frage der Arteinheit der Malariaparasiten. D. m. W. 1907 Nr. 30.
11. **Ruge**, Einführung in das Studium der Malariaerkrankungen.
12. **Schilling**, Protozoenkrankheiten. Handb. d. inn. Med. von Prof. Dr. Mohr u. Staebelin.

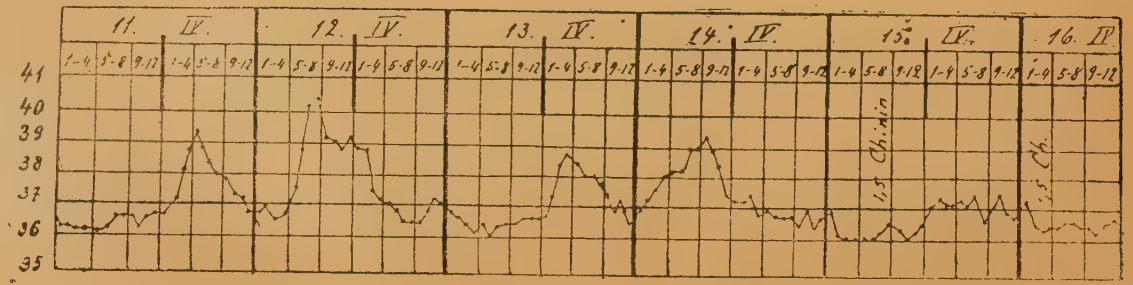
Kurve 1

Kurve 2

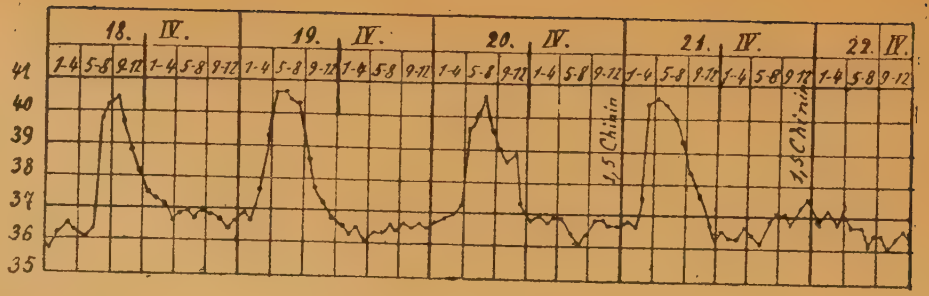
Kurve 3



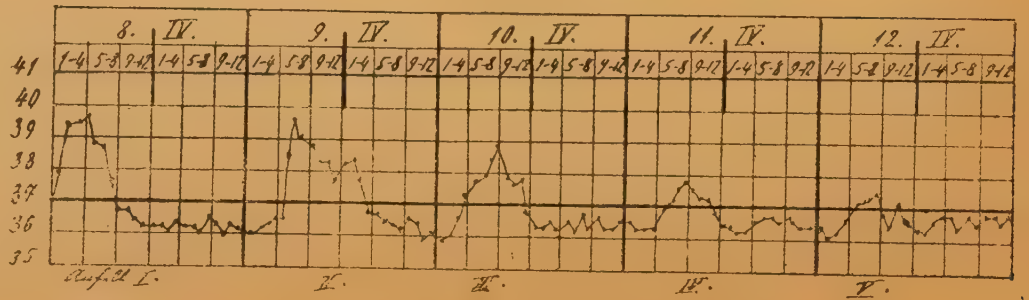
Kurve 4.



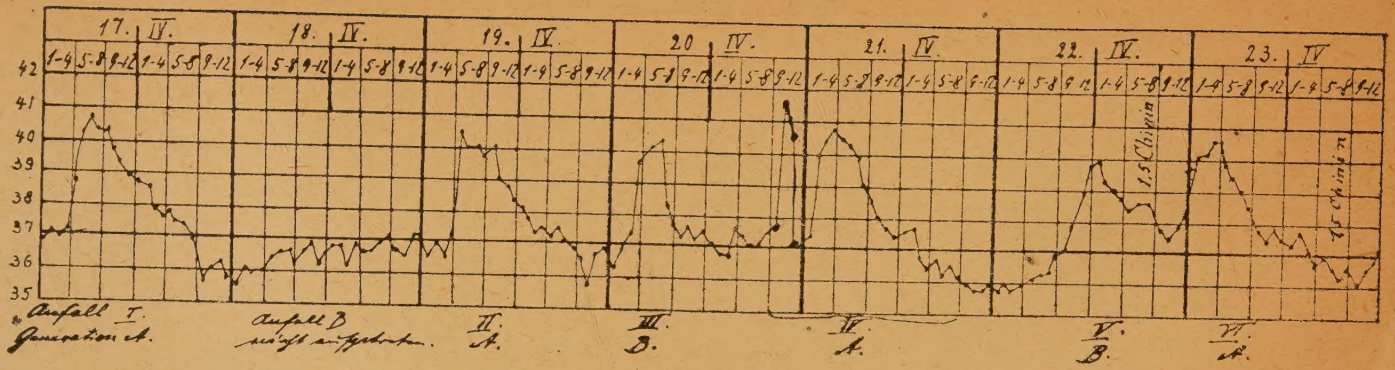
Kurve 5



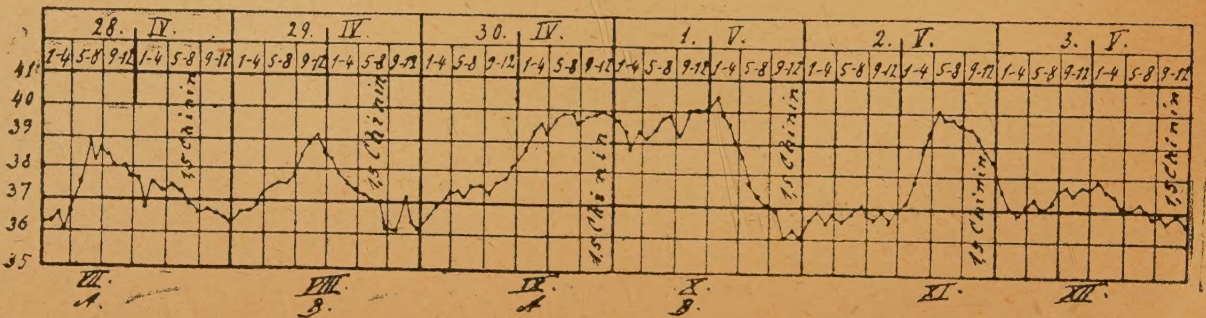
Kurve 6.



Kurve 7



Fortsetzung



Lebenslauf

Am 14. April 1892 wurde ich zu Berga am Kyffhäuser, Kreis Sangerhausen, als Sohn des Landwirts Paul Grahner und seiner Gattin Alma geb. Barthels geboren. Ich besuchte von Ostern 1905 bis Februar 1911 die Königliche Klosterschule zu Ilfeld am Harz, die ich mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ende März 1911 wurde ich in die Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen aufgenommen. Meiner Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich beim 4. Garde-Regiment zu Fuß vom 1. April 1911 bis 1. Oktober 1911. Im Sommersemester 1913 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung, vom 1. August 1914 bis 7. September 1914 war ich als Feldunterarzt zum Charité-Krankenhaus kommandiert. Mitte Oktober 1914 rückte ich mit der Reserve-Sanitätskompagnie Nr. 50 (jetzige preußische Sanitätskompagnie Nr. 532) ins Feld. Während der Kriegszeit hatte ich Kommandos zu den Reserve-Infanterie-Regimentern Nr. 229 und 231, Reserve-Pionier-Kompagnie Nr. 50, Fernsprechabteilung Nr. 450, Reserve-Kavallerie-Abteilung Nr. 50 und zum Reserve-Feldlazarett Nr. 84. Bei diesem war ich von Anfang April 1916 bis Anfang September und hatte Gelegenheit, unter der Leitung von Herrn Stabsarzt Prof. Dr. Frese meine Kenntnisse in der inneren Medizin zu vervollkommnen. Am 1. November 1918 bin ich zur Fortsetzung des Studiums mit anschließendem Staatsexamen nach Berlin beurlaubt worden.

Die Approbation erlangte ich im Sommersemester 1919.

Im Laufe meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren: Bier, Bonhoeffer, Bumm, Ceelen, Czerny, Diels, Doenitz, Engler, Flügge, Franz, Freund, Frey,

Gabriel, Goldscheider, Haberlandt, Hertwig, Heffter, Hildebrandt, His, Killian, Kraus, Krueckmann, Lesser, Lubarsch, Oestreich, Orth, Passow, Rubens, Rubner, Rumpel, Schulze, Sonnenburg, Steudel, Straßmann, Strauß, Tomasczewski, Waldeyer, Westenhoefer, H. Virchow.

Allen diesen Herren, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank aus.